

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

1043

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marc, Jacques, Louis GALABRU

Interne des Hôpitaux de la Région Sanitaire de Nancy

Né le 30 Janvier 1929, à SAFI (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

**SUR LES INSUFFISANCES
CORTICO-SURRENALIENNES DISSOCIÉES**

Président : Monsieur GILBERT DREYFUS (Professeur)

D. P. TAIB

B. Rue, Casimir - Delavigne

PARIS - VI^e

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Marc, Jacques, Louis GALABRU
Né le 30 Janvier 1929 à Safi (Maroc)
Interne de la Région Sanitaire de Nancy

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

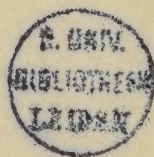
SUR LES INSUFFISANCES
CORTICO-SURRENALIENNES DISSOCIEES

--

Président : Monsieur GILBERT DREYFUS (Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir - Delavigne
PARIS
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BUL-
LIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C),
DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H),
MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAIL-
LIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHEL (C),
SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- gicales	PATEL
(Hôtel-Dieu	GOSSET (J)
(Saint-Antoine	MOULONGUET (P)
(Salpêtrière	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu- laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités	DEPARIS
(ch. à t.pers.)	
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et	
comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERTE (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C) (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGEAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J)
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du travail	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophthalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHT (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
	(CATINAT (J)
Pathologie médicale	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(DEJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phthisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (F)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique obstétricale	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)		(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique ophtalmol.	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)		(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)		
Clinique médicale	(ROUX (M)	Clinique oto-rhino- laryng.	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)		
	(HAGUENEAU (J)	Clinique pédiatrique et puéricul- ture	(LAPLANE (R)
	pr.s.ch.		
	(DOMART (A)		
	(PERRAULT (M)	Clinique psychiatrique	(BARUK (H)
	(RAMBERT (P)		
	(THIEFFRY (S)		(KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

témoignage de respect

d'admiration

et d'affection

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu accepter
la présidence de cette
thèse,

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres du Centre Hospitalier
de Troyes

Hommage respectueux.

A Messieurs les membres de mon Jury
de thèse

SUR LES INSUFFISANCES CORTICO-SURRENALIENNES
DISSOCIEES

-:-

GENERALITES - HISTORIQUE

-:-

Depuis quelques années, grâce à une connaissance meilleure du métabolisme des hormones cortico-surrénaliennes, le cadre des insuffisances surrénales s'est considérablement élargi.

Auparavant en effet on connaissait surtout la maladie individualisée par ADDISON en 1855 et rattachée un an plus tard aux surrénales par BROWN-SEQUARD. Cette affection est bien définie sur les trois plans: clinique, anatomique et biologique.

Nous rappellerons brièvement cette affection. Anatomiquement, elle est due soit à une tuberculose bi-latérale des surrénales, soit à une rétraction corticale (étiologie surtout rencontrée dans les pays anglo-saxons). Les autres étiologies sont exceptionnelles.

Sur le plan clinique son individualité est aussi nette, elle associe: une asthénie bien spéciale, une pigmentation cutanée et muqueuse, quasi-constante qui lui a donné son nom de maladie bronzée, une hypotension, moins constante, des troubles gastro-intestinaux surtout nets au moment des poussées, un amaigrissement, et à des degrés variables des troubles génitaux, psychiques et hypoglycémiques.

Toutes ces anomalies évoluent par pous-

sées provoquées par des phénomènes extrinsèques, traumatiques, infectieux ou psychiques, au cours desquelles toutes ces anomalies s'accroissent, alors que le syndrome biologique devient net. Nous le rappelons sommairement :

- hypochlorémie plasmatique, hyponatrémie, hyperkaliémie, hémococoncentration et hypoglycémie. Les dosages hormonaux montrent alors un abaissement des 17-cétostéroïdes et des 11-corticoïdes; ces derniers pouvant s'abaisser d'un tiers ou plus. Outre cette chute importante, leur intérêt est grand car leur origine est exclusivement surrénalienne.

Enfin l'action spectaculaire du traitement substitutif achève de donner une physionomie bien spéciale à cette maladie.

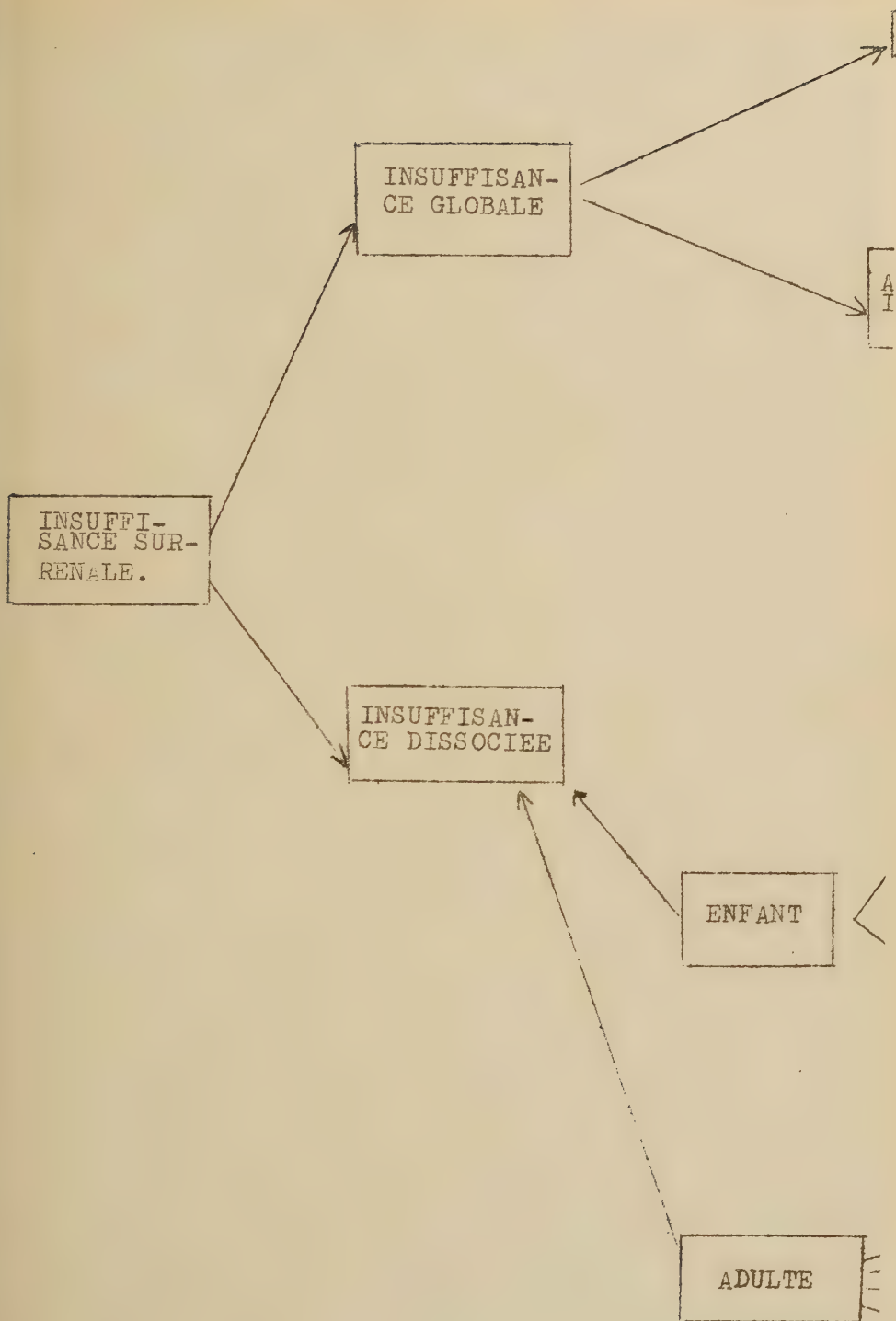
Mais à côté d'elle existent de multiples formes incomplètes parmi lesquelles nous citerons :

- des formes frustes à évolution lente, qui permettent à l'individu une vie sub-normale jusqu'à la poussée aiguë révélatrice.

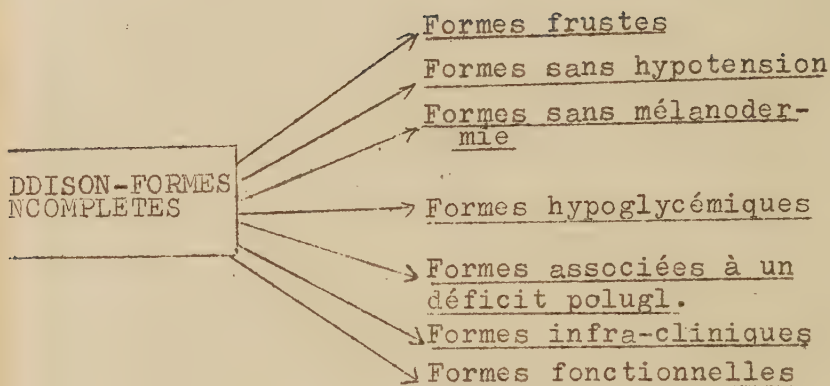
- des formes sans hypotension

- des formes sans mélanodermie dont il existe des observations indiscutables; elles se voient surtout chez des individus blonds aux aptitudes pigmentaires très modérées ou nulles.

- des formes hypoglycémiques enfin intéressantes car trompeuses et relevant d'un traitement spécifique.



ADDISON



HYPERPLASIE CONG. DES SURRENALES

- Syndrome Debré-Fibiger
- Syndrome de Prader et Gurtner
- Syndrome Debré-Fib. + hypoglyc.vraie
- Syndrome Bongiovanni et Eberlen

EN DH DES HYPER- PLASIES

- Observation de Juillard
- Observation de Shellard

- Insuffisance surrénale thérapeuti-que
- Insuffisance de la fonction minérale
- Insuffisance de la fonction glu-cidique
- Insuffisance de la fonction an-drogène.

Nous citerons enfin trois autres aspects de cette maladie encore discutés. Ce sont les formes associées où l'insuffisance surrénale apparaît au milieu d'un syndrome de déficit polyglandulaire d'origine hypophysaire; les formes infracliniques de diagnostic avant tout biologique; et les formes fonctionnelles dont divers cas ont été décrits au cours de la maladie de Biermer ou de la Sprue.

Tous ces faits que nous venons de citer relèvent d'une insuffisance globale de la cortico-surrénale.

Bien différentes sont les insuffisances dissociées qui relèvent d'un déficit d'une fraction seulement des hormones corticales associé souvent à une hypersécrétion réactionnelle des autres fractions.

LES INSUFFISANCES SURRENALES

DISSOCIEES

--

Dans ces variétés donc, nous sommes en présence d'un déficit électif d'une ou plusieurs fractions d'hormones corticoïdes. Celles-ci sont actuellement classées en trois groupes :

- les hormones minérales chargées de la régularisation de l'équilibre des électrolytes,
- les hormones glucido-protidiques (Groupe des 11-oxystéroïdes),
- les hormones sexuelles, de nature surtout androgène, qui sont dosées dans le groupe des 17-céto-stéroïdes.

Au cours de la maladie d'Addison, nous avons vu que certaines formes cliniques montrent la prédominance d'un symptôme; ceci peut s'expliquer par une carence plus ou moins élective d'un groupe; mais c'est surtout dans le cadre des hypercorticismes que fut mise en évidence cette dissociation diabète stéroïde, hypercorticisme virilisant. par exemple.

Nous assisterons au même phénomène en ce qui concerne l'insuffisance surrénale. Ce

sont ces formes qui sont appelées insuffisances surrénales dissociées.

Nous envisagerons successivement les formes de l'enfant et les formes de l'adulte.

A/ Chez l'enfant :

C'est chez lui que sont trouvées les observations les plus certaines d'insuffisances surrénales dissociées, représentées en général par ce qui est appelé aujourd'hui hyperplasie congénitale des surrénales, ou syndrome de Debré-Fibiger.

La première description de ce syndrome peut être attribuée à PHILIPS en 1886 qui avait décrit un pseudo-hermaphrodisme féminin, chez un nouveau-né mort à 19 jours dans un état de déshydratation. Des faits analogues avaient été vus dans la fratrie. Ce nouveau-né présentait de volumineuses surrénales.

FIBIGER en 1905 décrit un cas analogue: pseudo-hermaphrodisme, marasme et grosses surrénales et signale le rapport possible entre cet état et les malformations surrénales.

Par la suite divers auteurs décrivent des cas analogues: PRITCHARD, SCABEL, LEHMAN, enfin en 1925 DEBRE et SEMELLAIGNE rapportent le cas d'un garçon de 10 mois mort dans de semblables conditions et établissent sur ce cas la relation entre l'état cachectique et l'hypertrophie surrénalienne.

Dans les années suivantes plusieurs cas sont également rapportés par von GIAKE

en 1928 et trois auteurs américains TALBOT, BUTLER et ROSS qui en 1939 chez un garçon de 20 mois atteint de macrogénitosomie précoce mettent en évidence: hypochlorémie, hyperkaliémie, hyperandrogénie.

Enfin en 1952 WILKINS découvre le rôle heureux de la cortisone dans ces cas .

1) Cliniquement le tableau est surtout net chez la fille. Les signes se manifestent au bout de quelques jours ou semaines de la vie, rarement plus tard, si bien que la maladie se présente en pratique comme un syndrome digestif sévère du nouveau-né.

Plusieurs tableaux peuvent se présenter :

- tantôt un état aigu, qui survient sans cause ou pour une infection quelconque. Il est fait de déshydratation aiguë, avec ses corollaires: troubles thermiques, cyanose, refroidissement des extrémités, collapsus, somnolence ou crises convulsives et troubles du rythme cardiaque. Au total un tableau d'urgence.

- tantôt au contraire le début est plus insidieux, fait d'attroisie, avec courbe pondérale plate, contrastant avec une croissance staturale normale. S'associent à ces troubles des désordres digestifs: vomissements, parfois diarrhée. Des troubles de la pigmentation ont été décrits. Donc au total dans les deux cas un tableau peu évocateur, à manifestation digestive.

Le diagnostic sera fait sur deux points :

- les anomalies sexuelles, dans le sens d'une ambiguïté.

- les troubles hydroelectrolytiques

L'ambiguïté sexuelle peut revêtir de multiples aspects évidents ou frustes: aspect pseudo-masculin avec soudure des grandes lèvres et clitoris péniforme (aspect de garçon hypospade), aspect d'hyper-trophie clitoridienne simple. Un fait domine qui est l'existence d'un sinus urogénital. Si bien que dès que le diagnostic est évoqué il faut faire deux examens: une opacification des voies urinaires basses. Le liquide de contraste opacifie non seulement l'**urètre** et la vessie, mais également un conduit situé en arrière de celle-ci et débouchant dans la cavité vaginale. On peut ainsi fixer le stade embryonnaire auquel le désordre biologique a débuté.

Dans le même ordre d'idées un examen de la chromatine sexuelle sera fait, de même qu'un examen de la fratrie (la maladie étant génotypique comme nous le verrons)

Le deuxième examen à faire est le bilan hormono-électrolytique. Celui-ci va montrer:

1) une élévation du taux des 17-céto-stéroïdes urinaires qui révèle l'hyperandrogénie les taux sont généralement élevés supérieurs à 10 mg/l (la normale étant de 2 mg au plus). Une étude fragmentée des corticoïdes urinaires met en évidence un fait fondamental la présence de pregnanetriol dans les urines qui, nous le verrons est caractéristique de la maladie.

2) le bilan ionique va montrer dans les urines une chlorurie normale ou élevée (2g°/60 ou plus), curieuse chez un enfant qui vomit

et qui est déshydraté, elle est caractéristique de l'insuffisance surrénale. La kaliémie est elle aussi élevée (à l'inverse de la maladie d'Addison).

Dans le sang, on trouve très régulièrement une chute de la natrémie au-dessous de 135 mEq et de la chlorémie au-dessous de 95 mEq, la réserve alcaline est également basse. La kaliémie est extrêmement élevée supérieure à 6 mEq des taux supérieurs à 10 mEq ont été trouvés. Elles entraînent des modifications électrocardiographiques, mais celles-ci sont bien difficiles à interpréter chez un nouveau-né.

Cette étude hormono-ionique complète est en fait difficile à faire en pratique surtout dans les formes suraiguës. Elle ne sera guère possible que dans les formes atténuées où elle prend une réelle valeur diagnostique. Sinon en cas d'urgence **il faut savoir penser** devant un tableau de deshydratation aigu chez un nouveau-né à faire un examen génital, une enquête familiale qui mettront sur la voie. Certains dosages ioniques faciles et rapides: natrémie, kaliémie, seront également utiles.

Chez le garçon le tableau est infiniment plus trompeur. Chez celui-ci les anomalies sexuelles immédiates n'existent pas (la dyshormonogénèse faisant évoluer l'embryon de toute façon vers le sexe masculin) et ne se voient que plus tard lorsque le tableau de macrogénitosomie précoce apparaîtra vers 2 ou 3 ans. Si bien qu'il faudra ici encore plus que chez la fille recourir aux dosages électrolytiques sanguins et surtout urinaires devant tous ces vomissements sans cause évidente, le diagnostic exact étant le prix de la guérison.

Si au contraire l'évolution se fait sur un mode moins aigu permettant d'atteindre l'âge de 2 ans, se trouvera posé le problème d'une maturité sexuelle précoce.

Un point doit enfin être souligné au chapitre du diagnostic, c'est la nécessité impérieuse de ne pas recourir au test de l'ACTH dans ces cas, car l'injection de cette hormone accentue le processus et risque de rompre définitivement un équilibre déjà instable et de provoquer des accidents mortels.

L'évolution du syndrome était spontanément pratiquement toujours mortelle. Sur 81 cas relevés dans la littérature avant l'ère thérapeutique tous sont morts et 73 d'entre eux avant l'âge de 6 mois (IVERSEN). Le traitement par la cortisone a transformé le pronostic. Avec ce traitement passé le cap critique des premiers mois, la situation s'améliore. On assiste à une inversion des syndromes: l'hyperandrogénie s'accroît alors que les troubles hydroélectrolytiques diminuent ou disparaissent. Il n'en reste pas moins que ces enfants demeurent extrêmement sensibles aux stress les plus légers et que comme les addisonniens ils doivent être traités énergiquement devant le moindre incident.

On connaît actuellement des survies de plus de vingt ans.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

-:-

A ce syndrome correspondent des anomalies anatomiques bien spéciales.

Les deux surrénales sont très volumineuses à surface tourmentée, leur donnant un aspect cérébriforme quasi constant. Leur poids est variable allant de 10 à 15 grammes jusqu'à 35 grammes dans certaines observations

Au microscope, la médullaire est normale. Il existe une hyperplasie corticale portant surtout sur les zones réticulées et fasciculées avec atrophie de la glomérulée.

Des lésions associées multiples ont été décrites: coliques, cardiaques, méningées, rénales. Des nécroses myocardiques ont été décrites de même que les îlots aberrants de tissu surrénalien.

ETIOLOGIE :

La maladie est rare, moins de 300 cas dans la littérature. Elle semble atteindre plus souvent la fille que le garçon mais on sait aussi que le diagnostic en est plus facile chez celle-ci.

Il semble qu'il s'agit d'une maladie génétique à caractère récessif. Des tests à l'ACTH faits chez les collatéraux d'enfants atteints de la maladie ont montré une éli-

mination accrue de pregnanetriol défaut de synthèse du cortisol.

PATHOGENIE :

Celle-ci est encore imparfaitement connue, Actuellement on pense au mécanisme suivant: on sait que dans le syndrome de Debré-Fibiger existent dans les urines des taux élevés de 17-céto-stéroïdes et de pregnanetriol, l'ACTH sanguine est élevée. Il semble donc exister un défaut enzymatique dans la chaîne de synthèse du cortisol. Il s'agirait d'une insuffisance en 21-hydroxylase qui provoquerait un bloc entre la 17-hydroxyprogestérone et la 17-hydroxy-11-désoxycortixostérone.

Le défaut de synthèse du cortisol entraîne une non frénation de l'hypophyse et, partant de la sécrétion d'ACTH responsable de l'hyperactivité androgénique, la synthèse de ces hormones n'étant gênée par aucun bloc.

Plus difficile à expliquer a été le syndrome de perte de sel. On a pensé pendant assez longtemps à un défaut de synthèse des minéralo-corticoïdes. En fait le trouble ionique est différent de celui de la maladie d'Addison; LEWIS et JAILER montrent en 1952 que l'injection d'ACTH augmente l'élimination urinaire du sodium. Ces auteurs pensent alors à une hormone anormale "de perte de sel".

WILKINS signale en 1952 que les doses de DOCA nécessaires à la correction des perturbations ioniques du syndrome sont nettement supérieures à celles demandées par la maladie d'Addison. Le même auteur et Denys enfin démontrent que ce syndrome est mieux corrigé par la DOCA quand l'hypophyse est bloquée par la cortisone.

Enfin successivement en 1955 Prader et collaborateurs trouvent une aldostéronémie normale chez ces enfants, et plus récemment une hormone diurétique du sodium a été isolée par les suisses, qui injectée à l'animal provoque une diurèse sodée accrue. Cette hormone le 3β 16 α Dihydroxy-allo-prégano-lone, ne serait d'ailleurs peut-être pas seule en cause.

TRAITEMENT :

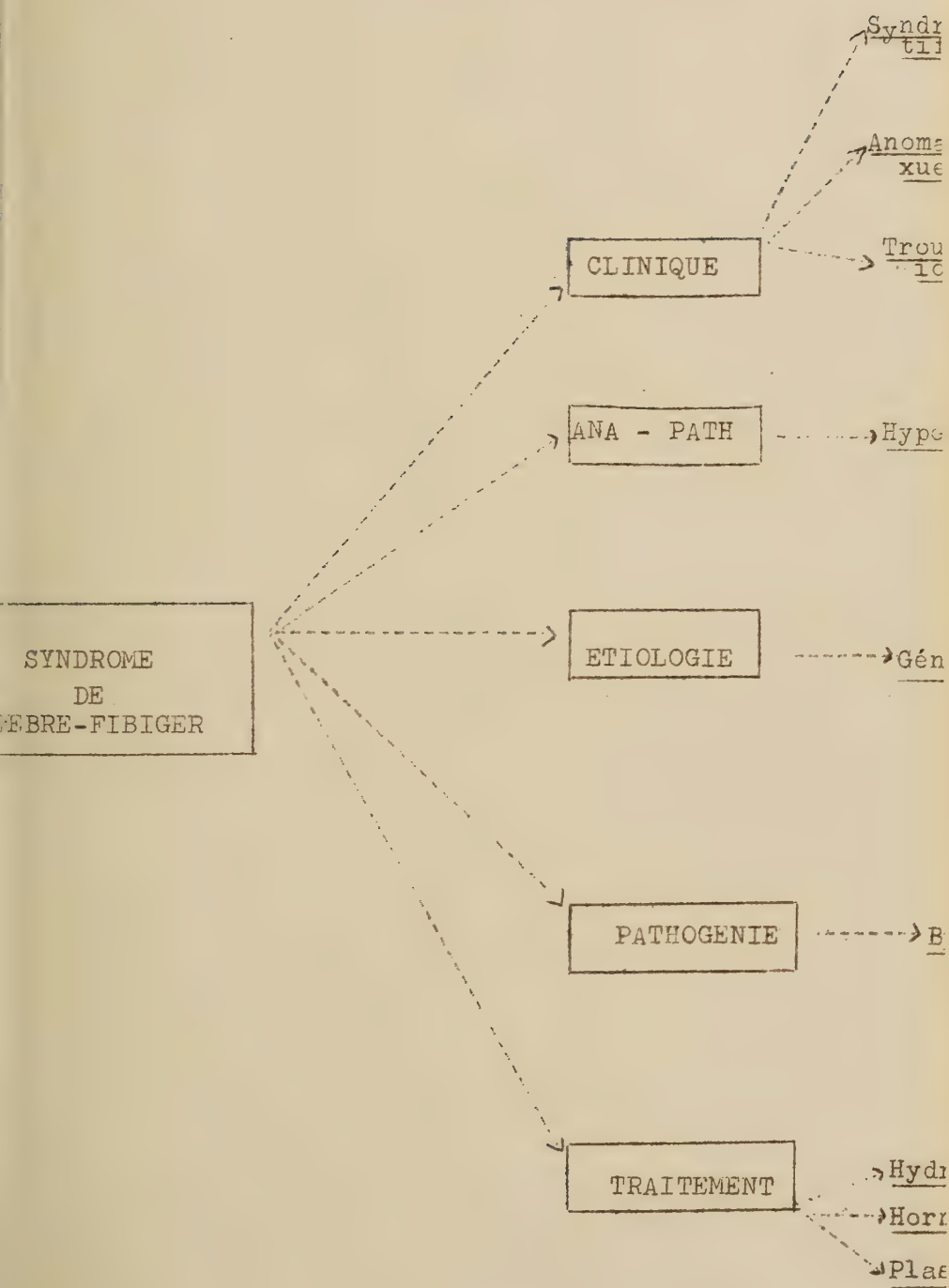
Celui-ci a été mis au point par Wilkins. On retrouve ici les deux aspects de la maladie aiguë et chronique. Dans le premier cas il s'agit d'une urgence (collapsus avec déshydratation). Le traitement sera en somme celui d'une insuffisance surrénale aiguë. Il faudra faire passer en $\frac{1}{2}$ heure 50 cm³ par kilo de poids, puis 50 cm³ en une heure et demi et 150 cm³ pour le reste de la journée de la solution :

- Sérum glucosé à 5 p. cent : 2 litres
- Sérum salé à 20 p. cent : 80 cm³
- Hémisuccinate d'hydrocortisone : 25 mg

conjointement sera injectée 0,5 mg de DOCA en intra-musculaire et par kilo de poids.

Dans les autres cas ou passé le cap critique de la phase aiguë on peut suivre le schéma de Royer :

1) au début per os ou en injection 5 mg de cortisone ou 3 mg d'hydrocortisone par kilo de poids et de 2 à 5 mg de sel. La dose est ensuite ajustée sur l'élimination urinaire des 17-céto-stéroïdes.



ome diges- aigu
 insidieux

lies se-
elles

bles hormono-
rique

- Hyponatrémie
- Hypochlorémie
- Hyperkaliémie
- Elévation 17-céto.urin.
- Chlorurie élevée

rplasie surrénalienne

étique à caractère récessif

locage enzymatique

atation

monothérapie

ties

2) si ce traitement se montre insuffisant il faut alors ajouter de la DOCA en commençant par 1 mg par jour et en augmentant milligramme par milligramme jusqu'à obtention d'une amélioration clinique et d'une kaliémie inférieure à 6 mEq.

3) au bout de quelques semaines il est souvent possible d'abandonner la DOCA ou tout au moins de la diminuer; il peut être intéressant à ce moment d'utiliser les implants mais on en connaît les risques.

4) Passée la troisième année la DOCA est pratiquement inutile, l'équilibre étant assuré facilement à ce moment par hydrocortisone ou cortisone et sel.

Néanmoins tout incident intercurrent risque de rompre l'équilibre, il faut alors revenir au traitement primitif : hydrocortisone DOCA et sel.

Le résultat de ce traitement est très satisfaisant. La croissance redevient normale, le syndrome biologique s'atténue comme nous l'avons vu. Reste le problème des anomalies génitales externes, celles-ci sont surtout importantes chez une fille, qui devra subir les plasties nécessaires à l'obtention d'une morphologie féminine vraie.

B/ Autres insuffisances surrénales dissociées, au cours des hyperplasies congénitales.

A côté du syndrome de Debré-Fibiger ont été rapporté divers syndromes assez rares, qui sont également considérés comme des insuffisances surrénales dissociées. Ces affections se voient également chez l'enfant.

Parmi ceux-ci nous citerons :

1) Le syndrome de Prader-Gurtner. Cette maladie se voit chez le nourrisson; elle associe aux anomalies ioniques du syndrome de Debré-Fibiger, un aspect morphologique toujours féminin (que les gonades soient mâles ou femelles) et un sexe chromatinien mâle dans les cas avec testicules et féminin dans les cas avec ovaires. Ici donc l'intersexualité frappe les garçons et les filles comme dans le syndrome précédent.

Dans les rares examens anatomiques retrouvés, il en existe 10 cas dans la littérature, on trouve une hyperplasie cérébriforme des surrénales également, mais ici au microscope existent de grandes cellules corticales remplies de substances lipoides et de cholestérol. La pathogénie du syndrome est encore discutée. Le défaut de synthèse siège-rait tant au niveau du testicule qu'au niveau de la surrénale et ceci à un stade biochimique précoce: transformation bloquée des stéroïdes de $\Delta 5 \rightarrow \Delta 4$. Si bien que le déficit ne serait pas ici dissocié mais total portant tant sur le groupe minéral que glucidique et androgène.

Si cette hypothèse se montre exacte ce syndrome ne serait donc qu'une fausse insuffisance surrénale dissociée, et en fait, biologiquement une insuffisance totale.

2) Certains cas comportent une hypoglycémie vraie ou incipiens associée au syndrome de Debré-Fibiger. Ces cas sont également très rares. Quel que soit l'aspect chimique ces individus peuvent montrer un aspect clinique d'hyperandrogénisme accusé devenant des adultes petits au caractère masculin net. Leur étude est incomplète sur-

tout du point de vue anatomique, ces observations étant rares. Toutefois le rôle favorable de la cortisone, et le taux normal ou bas des 11-oxy-stéroïdes chez ces sujets font penser d'une part à un trouble surrénalien et d'autre part permettent de classer ces cas dans le cadre des insuffisances surrénales dissociées.

3) Enfin un dernier type a été individualisé qui est le syndrome de Bongiovani et Eberlein. Très rare également. Ce syndrome est discuté par certains auteurs (de Gennes) en tant qu'insuffisance surrénale dissociée. Il associe un virilisme avec hypertension. Cliniquement donc, il ne persiste aucun syndrome "en moins" mais au contraire "en plus". Toutefois sur le plan biologique il s'agit ici aussi d'un blocage enzymatique de la synthèse du cortisol, au niveau dans ce cas de la 11 β hydroxylase, avec comme conséquence hypersécrétion du composé S et de DOCA.

C/ En dehors des hyperplasies congénitales certains faits cliniques ont été rapportés, isoler leur valeur est discutable actuellement. Nous ne ferons que les citer : JUILLARD avec un cas de maladie d'Addison chez un nourrisson avec 17-cétostéroïdes normaux; SHEPPARD avec deux sœurs atteintes d'un déficit gluco-corticoïdes pur sans déficit minéralo-corticoïdes. D'autres auteurs font état de l'heureux effet de la DOCA sur des vomissements du nourrisson. Toutefois répétons-le ces observations isolées ne permettent, au moins actuellement aucune conclusion certaine

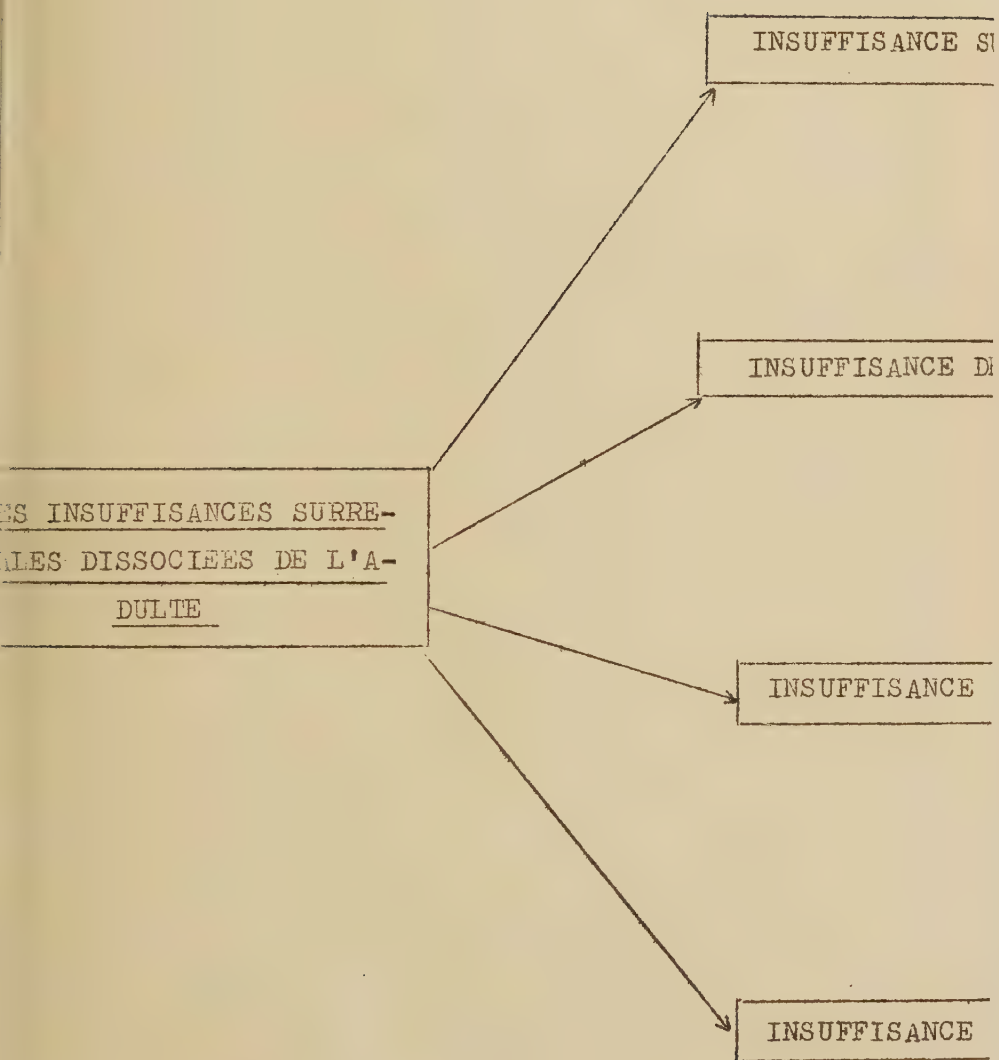
CHEZ L'ADULTE :

Le problème est encore plus complexe que

chez l'enfant. Comme nous le disions au début de ce travail au cours même de la maladie d'Addison il est possible sur le plan clinique de décrire des formes dans lesquelles vont prédominer des signes faisant penser à un déficit électif ou au moins dominant d'un groupe hormonal. Ces formes bien nettes cliniquement le sont infiniment moins biologiquement et il est pratiquement impossible de mettre en évidence des formes dissociées de maladie d'Addison (GILBERT-DREYFUS et ZARA).

Toutefois certaines observations démontrent l'existence indiscutable de tels faits chez l'homme adulte; nous parlerons en particulier de phénomènes quasi expérimentaux qui se produisent au cours de traitement au long cours par les corticoïdes (TURIAF, BRICAIRE et LEPRAT).

Ces accidents se voient surtout après administration des décadrols. Il s'agit d'une véritable atrophie cortico-surrénalienne expérimentale ou tout au moins thérapeutique. Ces faits sont connus chez le Rat; l'administration à celui-ci de cortisone entraîne une atrophie corticale qui pondéralement atteint 40 p. cent au 10ème jour de la cure tandis que l'on trouve une baisse de 50 p. cent de la teneur en acide ascorbique et cholestérol de la glande (TURIAF). Histologiquement on trouve une involution de la fasciculée et de la réticulée et l'apparition entre zone glomérulaire et fasciculée de cellules sous-danophobes. Ces altérations sont toutefois régressives en 3 à 6 semaines. Des faits analogues ont été vus chez l'homme soumis à un traitement corticoïde au long cours; histologiquement ces aspects rencontrés sont analogues à ceux vus chez le Rat.



IRRENALE THERAPEUTIQUE

- Discutée difficile à mettre en évidence
- Atrophie cortico-surr.Ex-périn.
- Asthénie muscul.et intel.

LA FONCTION MINERALE

- Observat. de Dreyfus-Zara Castaigne: de Gennes, Bricaire
- Asthénie dehydr.hypotension
- Intérêt de l'hypoaldostéronémie.

DE LA FONCTION GLUCIDIQUE

- Association d'hypoglycémie avec destruction cortico-surrénales

DE LA FONCTION ENDROGENE

- Difficile à mettre en évidence
- Intérêt du traitement cortisonique de ces troubles de la libido

Biologiquement le test de Thorn est négatif (absence d'éosinopénie) et on note souvent une chute des 17-céto-stéroïdes non relevable par administration d'ACTH.

Cliniquement cette insuffisance surrénale thérapeutique se manifeste surtout par une asthénie musculaire et intellectuelle.

Parfois des accidents plus graves: collapsus, états de choc, se voient chez des malades sevrés brusquement de leurs corticoïdes au moment d'une agression quelconque: infectieuse, traumatique ou autre.

A côté de ce fait bien particulier, diverses observations font état d'insuffisances dissociées chez l'adulte portant tantôt sur l'une, tantôt sur l'autre fraction des corticoïdes. Nous envisagerons successivement:

- a) - les insuffisances comportant un trouble de la fraction minérale.
- b) - les insuffisances comportant un trouble de la fonction glucidique.
- c) - les insuffisances comportant un trouble de la fonction androgène.

La première éventualité a fait l'objet de plusieurs observations. Malheureusement les troubles entraînés par le déficit minéral seul n'ont rien de caractéristique et le rôle favorable de la DOCA sur un collapsus ne peut en rien permettre de conclure au rôle exclusif de la corticossurrénale dans sa genèse. Néanmoins quelques observations sont troublantes; celle de CASTAIGNE et collaborateurs où le malade présentait avant

tout des crampes musculaires et une forte hyperkaliémie, celle de GILBERT-DREYFUS et ZARA dans laquelle le tableau de maladie d'Addisson était dominé par : asthénie, deshydratation et hypotension allait dans le même sens. On peut également rapprocher de ces faits, le besoin plus ou moins important en DOCA de certains sujets au cours du traitement de la maladie d'Addisson.

Dans un autre ordre de faits, des observations d'association de maladies d'Addisson à un taux normal de 17-céto-stéroïdes font également penser à une dissociation. Ces faits sont rares mais indiscutables, comme en témoigne l'observation de de GENNES, BRICAILLE, MATHIEU de FOSSEY et DELTOUR d'un malade atteint de maladie d'Addisson grave et qui a eu vingt dosages normaux de 17-céto-stéroïdes. De mêmes certaines formes font penser à une fonction glucidique normale, mais on connaît des cas de diabète chez des addissonniens.

Plus récemment THORN et collaborateurs ont proposé une explication de cette anomalie. Il semblerait que le taux normal des 17-céto-stéroïdes serait dû à une action maxima de l'ACTH qui épuiserait littéralement le parenchyme surrénalien restant, donnant ainsi une élimination normale des stéroïdes. On conçoit aisément que ces formes vue ainsi loin d'être relativement favorables sont au contraire extrêmement sévères le malade se trouvant en permanence au bord du déséquilibre qui peut être provoqué par la moindre agression.

Restent certains faits qui font penser à une insuffisance minérale isolée, c'est le cas de certaines hypotensions essentielles.

La découverte de l'aldostérone et la possibilité de son dosage permettent de penser à la possibilité d'individualisation de tels syndromes. On connaît le syndrome de Conn. Il est logique de penser au syndrome inverse. De fait récemment a été publié un cas de cette sorte qui associait hyperkaliémie et hyponatrémie, à des manifestations cardiaques du type Adames-Stokes. Ce dernier point présente sans vouloir présumer de sa fréquence, un intérêt certain pour le cardiologue dans la recherche de l'étiologie d'un bloc auriculo-ventriculaire. Quoi qu'il en soit il semble qu'ici aussi on soit en présence d'une anomalie enzymatique bloquant la synthèse de l'aldostérone.

Certaines observations rares, il est vrai, semblent indiscutablement à mettre sur le compte d'un déficit glucidique: cas de ce malade qui présentait des hypoglycémies et une destruction cortico-surrénale par exemple.

Enfin le déficit isolé en androgène est bien difficile à mettre en évidence. D'une part cliniquement il est difficile de faire la part des hormones testiculaires et surrénales, d'autre part sur le plan biologique la même difficulté se retrouve.

Si bien que dans certaines asthénies, avec troubles de la libido il est difficile d'incriminer la surrénale quand bien même le traitement hormonal montrerait un effet heureux. Par contre les travaux récents de ROBINSON semblent montrer qu'au cours des paraplégies traumatiques il semble exister indiscutablement un déficit en androgènes, celui-ci serait en partie responsable des troubles constatés.

CONCLUSIONS

-:-

Depuis quelques années le cadre des insuffisances surrénaliennes tend à s'élargir. A la notion d'insuffisance surrénale globale telle qu'elle est vue dans la maladie d'Addison, s'est substituée la notion d'association à des degrés divers de trois déficits: minéralo, gluco et androgénique des corticoïdes.

La maladie d'Addison constitue la forme complète parfaitement individualisée, surtout sur le plan clinique. Ses anomalies biochimiques n'étant nettes qu'au moment des poussées. Son étiologie assez univoque, atrophie primitive ou tuberculose achève de lui donner son individualité.

A côté de cette entité anatomo-clinique se rencontrent divers aspects cliniques et biologiques d'inégales valeurs, qui constituent les insuffisances dissociées.

Parmi celles-ci, le syndrome le mieux connu, le plus net, est celui décrit par DEBRE-FIBIGER. Son individualité est certaine: anatomique (hyperplasie surrénalienne congénitale) biologique (présence dans les urines de prégnanetriol) clinique enfin par ses deux aspects aigus et sub-aigus associant des signes déficitaires en minéralo-corticoïdes (ou hypersécrétion en hormones de fuite sodée) et une hyperandrogénie due à la libération de l'hypophyse

privée de son frein physiologique, le cortisol.

A côté de ce syndrome ont été décrits divers autres syndromes rares et mal individualisés tels les syndromes de Prader et Gurtner et de Bongionvani et Eberlein.

Chez l'adulte aucun fait évident n'est actuellement connu en ce sens. Toutefois on doit connaître de véritables insuffisances surrénales dissociées post-thérapeutiques après corticoïdes et quelques observations indiscutables dont les meilleures celles de HUDSON et collaborateurs et SNAUZE et collaborateurs qui décrivent deux cas d'hypo-aldostéronisme isolés.

--

Vu :
Le Président :
signé : GILBERT-DREYFUS

Vu :
Le Doyen
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BARDIER A, BOUISSON H, DEGOY A, Suc J.M. -
L'hypertrophie congénitale des surré-
nales avec manifestations addisonniennes
(Syndrome de DEBRE-FIBIGER).
Gazette des hôpitaux 129, 293, 300
1957.

BERNHEIM M, FRANÇOIS R, PERRIN A, LOAEC Y,
GENVET L.

Syndrome de DEBRE-FIBIGER observé
à sa phase terminale. Importance
de l'hyperkaliémie, des troubles
cardiaques et des lésions de myocar-
dite parenchymateuse. Pédiatrie :
9, 361, 369, 1954.

BIGLER J.A, TRAISMAN H.S,

Use of desoxycorticosterom acetate
in deshydratation, malnutrition in
infancy. The american Journal of
disease on children: 82, 548, 554, 1951

BONGIOVANI A.M, EBERLEIN W.R.

Clinical and metabolic cvariations in
the adrenogenital syndrome.
Pediatriec 15, 628-636, 1955

BRICAIRE H, GRAVELAN J, LANDAT P.

Un nouveau cas d'hyperplasie congé-
nitale des surrénales à formes hy-
pertensives, isolement du composé
S.

Annales d'endocrinologie 19, 725-733
1958

BUTTLER A.M., ROSS R.A., TALBOT N.B.,
Prabable adrenal insufficiency in an
infant.
Journal of Pediatrics 15, 381, 1939

CASTAIGNE P., BUGÉ A., LAPLANE D., LEFRANC E.;
Insuffisance surrénale lente révélée
par des crampes musculaires des mem-
bres inférieurs subintrantes et d'une
rare violence.
Bulletin et mémoires de la Société
Médicale des Hôpitaux de Paris. 75,
262-268, 1959.

CRIGLER J.F., SILVERMAN S.H., WILKINS L.,
Effects of cortisone and compound
B in infants disturbed electrolytic
metabolism.
Pediatrics 10, 397-413, 1952

DEBRE R., SEMELAIGNE G.,
Hypertrophie considérable des capsules
surrénales chez un nourrisson mort à
10 mois sans avoir augmenté de poids
depuis sa naissance.
Bulletin de la Société de Pédiatrie
23, 270, 1928

DENYS P., MALBRAIN H., HERTOQUE J., BUELENS L.
Contribution à l'étude du syndrome a-
dreno-génital accompagné de troubles
électrolytiques (syndrome de Debré-
Fibiger)
Archives Françaises de Pédiatrie 14,
1957.

EBERLEIN W.R., BONGIOVANI A.M.,
Congenital adrenal hyperplasia with hy-
pertension: stéroid pattern in blood
and urine.
Journal of clinical endocrinol. 15, 105 1956

FIBIGER J.,

Bidtrag Til Laeven an den Kindelige
Pseudohermafroditisme Hospitalstid
13; 825-889, 1905

FRANCE N.E., NEILL C.A.,

Two cases of adrenal hyperplasia with
adrenal cortical insufficiency.
Archives of diseases of Childhood 26
52, 61, 1951

de GENNES L., BRICAIRE H., MATHIEU de FOSSEY
DELTOUR G.

Sur un cas d'insuffisance surrénale
grave évoluant sans signes biologiques
Annales d'endocrinologie 12, 1036, 1951

de GENNES L.,

Maladies des glandes endocrines -
Collection Médicochirurgicale Flam-
marion.

GHINS P.,

Syndrome de Debré-Fibiger 5 (hyperpla-
sie congénitale des surrénales) chez
un nouveau-né de sexe masculin.
Archives Françaises de Pédiatrie
14; 78, 1957

GIERKE E. (VON)

Über interrenalism und interrenale
Intoxikation Verhandl Deutsch
Path.Gesellsch 23, 449, 1928

GURTNER H.P.,

Pseudo-hermaprodismes masculins und
Kongenitale Nebenbierenindenhyper-
plasie.
Wirsch.Arch.Anat. 326, 409, 1955

HAYDAR N.A., REDDY W.J., LAIDLAW.J.C., THOMSON G.W.

Adrenal insufficiency with normal basal levels of urinary 17 OHCS, Diagnosis implications.

Journal of clinical Endocrinology and metabolism 18,121,1958

HUDSON J.B., CHOBANIAN A.V., RELMAN A.S.,
Hypoaldosteronism A clinical Study of a patient with an isolated adrenal mineralocorticoid deficiency, resulting in hyperkaliemia and Stokes Adams attacks.
New England Journal of Medicine 257, 529, 1957

IVERSEN T.,
Congenital adreno-cortical hyperplasia with disturbed electrolyte regulation: dysadrenocorticism.
Pediatrics 16, 875, 1955.

LANGERON L., MICHAUX P.,
Hypoglycémie et insuffisance cortico-surrénale
Annales d'endocrinologie 12,752,1951

LAISSON C.P., REBERGER C.C.,
Magnogenitosomia precox with adrenal hyperplasia and bilateral heterotopic adrenal tissue in the testes.
Western Journal of Surgery 62,602,1954

MARIE J., SALET J.,
Le syndrome de Debré-Fabry
Revue du praticien 5, 1955

MARIE J. BRICAIRE H., SALET J., BUISINE A.
HEBERT S.,
Forme familiale de dysfonctionnement

surrénal congénital. Syndrome d'insuffisance minéralo-corticoïdes avec pseudo hermaphrodisme féminin chez un nourrisson.

Annales de Pédiatrie - Semaine des Hôpitaux de Paris 33, 1582, 1957

NEHER R., DESAULES P., WISHER B., WIELAND P., WETTEIN A.,

Isolierung, Konstitution und synthese eines neuen steroides.

Helvetica clinica acta 596, 1956

PEDERSEN J., SONDEGAARD E.,

Partail Addison syndrome...

Acta. Endocrin. 24, 370, 1957

HILIPS J.,

Four cases of specious hermaphrodism in one family

Tr.Obst.London 28, 158, 1887

PIOTTI L., DROVANTI S., CROVATTI G.,

Etude de la fonction minéralo-active de la cortico-surrénale dans le syndrome d'hypotension artérielle

Il Policlinico 59, 293, 1952

PRADER R., SIENBERMAN R.E.,

Nebennieren, insuffizienz bei Kongenitale lipoidhyperplasie der nebennie ren.

Helvetica paediatrica Acta 12 569, 1957

ROBINSON R.

Excretion of 17-Ketogenic Steroids in subjects with complete transverse lesions of the spinal cord. Nature 181, 124, 1957

ROYER P.

Les syndromes adrenogenitaux avec perte de sel chez le nourrisson.
Gazette Médicale de France 66, 107, 1959

RUSHTEN J.B., GRAGG R.W., STALKER L.K.,
Spontanecus hypoglycemia atrophy of adrenal glands. Report of a case
Archives of international Medecine 66, 531, 1940

SHEPPARD T.H., LANDING B.H., MASON D.G.
Familial Addison's disease cases report of two sisters with corticoïde deficiency unassociated with hypoadosteronism.
American Journ.Of disease of children 97, 137, 1959

SKAUSE B., HOKFELT B.
Hypoadosteronim with otherwise intact adrenocortical fonction, resulting in a characteristic clinical entity
Acta endocrinologica 28, 24, 1958

THELANDER H.E.,
Congenital adrenal cortical insufficiency associated with macrogenitoscrima
Journal of Peditry 24, 213, 1946

TURIAF J.,
Manifestations et prophylaxie des accidents provoqués par la corticothérapie au long cours.
Revue du praticien 10, 29, 3143, 1960

WETTSTEIN A., BESAUJLES P., HEUSLER K.,
NEHER R., VEBERWASSER H., WIELAND P.,
Substanzen mit winking and die elctrolit ausscheidung.

Augewaudte chenic 69, 689, 1957

WILKINS L.,

The diagnosis of the adrenogenital
syndrom ant its treatment with corti-
sone

Journal of pediatriy 4I, 860, 1952

WILKINS L., CRIGLER J.F., SILVERMAN S.H.,
GARDNER L.I., MIGEONS C.J.

Futher studies on the treatment of
congenital adrenal hyperplasia with
cortisone III : The control of hyper-
tension with cortisone with a discus-
sion of variations the type of conge-
nital adrenal hyperplasia and report
of case with probable defect of carbo-
hydrate regulating hormones.

Journal of Clinical endocrinology 12 115
1952.

Editorial two new steroids effects
Bristish Medical Journal I, 492, 1959.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

